



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-151840619-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-151840619-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SUNVEX LP / VENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE ACCION PROLONGADA, VENLAFAXINA 37,5 mg – 75 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 54.387.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUNVEX LP / VENLAFAXINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS DE ACCION PROLONGADA, VENLAFAXINA 37,5 mg – 75 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-05700841-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-05700933-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.387, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-151840619-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.06 17:15:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 17:15:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SUNVEX LP

VENLAFAXINA 37,5 mg, 75 mg y 150 mg

Cápsulas con microgránulos de acción prolongada

**Venta Bajo Receta Archivada
(PSICOTRÓPICO Lista IV)**

Industria Argentina

Fórmulas

SUNVEX LP ,37,5 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 37,5 mg. Excipientes: talco 2,4 mg, dióxido de titanio 2,4 mg, polietilenglicol 3,0 mg, ácido esteárico 3,0 mg, copolímero tipo B de metacrilato de amonio 18,2 mg, sacarosa c.s.p. 129 mg, copolímero tipo A de metacrilato de amonio 7,3 mg.

SUNVEX LP ,75 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 75,0 mg. Excipientes: talco 4,8 mg, dióxido de titanio 4,8 mg, polietilenglicol 6,0 mg, ácido esteárico 6,0 mg, copolímero tipo B de metacrilato de amonio 36,4 mg, sacarosa c.s.p. 258 mg, copolímero tipo A de metacrilato de amonio 14,6 mg.

SUNVEX LP ,150 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene:

Venlafaxina (como clorhidrato) 150,0 mg. Excipientes: talco 9,6 mg, dióxido de titanio 9,6 mg, polietilenglicol 12 mg, ácido esteárico 12 mg, copolímero tipo B de metacrilato de amonio 72,8 mg, sacarosa c.s.p. 516 mg, copolímero tipo A de metacrilato de amonio 29,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

Código ATC: N06AX16

INDICACIONES

- Trastorno depresivo mayor

Las cápsulas de liberación prolongada **SUNVEX LP** (clorhidrato de venlafaxina) están indicadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD) y la prevención de sus recurrencias.

- Trastorno de ansiedad generalizada

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (GAD).

- Trastorno de ansiedad social

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (SAD), también conocido como fobia social.

- Trastorno de pánico

SUNVEX LP está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico (DP), con o sin agorafobia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han mostrado que venlafaxina y su metabolito principal, O-desmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β - adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Venlafaxina y ODV son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de neurotransmisores y unión a receptores.

Venlafaxina no tiene prácticamente afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos, H₁-histaminérgicos o α ₁-adrenérgicos del cerebro de rata *in vitro*. La actividad farmacológica en estos receptores puede estar relacionada con diversos efectos adversos observados con otros medicamentos antidepresivos, tales como los efectos adversos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares.

Venlafaxina no presenta actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO).

Estudios *in vitro* revelaron que venlafaxina no tiene prácticamente ninguna afinidad por receptores sensibles a benzodiazepina u opiáceos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Venlafaxina se metaboliza ampliamente, principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones en el estado estacionario de venlafaxina y ODV se alcanzan en los 3 días de tratamiento con dosis múltiples orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales en el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas de venlafaxina de liberación inmediata. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación inmediata, se produce el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en 2 y 3 horas, respectivamente. Tras la administración de las cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina, se alcanza el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV en las 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como una cápsula de liberación prolongada, la cápsula de liberación prolongada proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente). El volumen de distribución para venlafaxina en estado estacionario es de $4,4 \pm 1,6$ l/kg tras la administración intravenosa.

Metabolismo

Venlafaxina experimenta amplio metabolismo hepático. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se transforma biológicamente en su principal metabolito activo, ODV, mediante CYP2D6. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina se metaboliza a un metabolito secundario, menos activo, N-desmetilvenlafaxina, mediante CYP3A4. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que venlafaxina es un inhibidor débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP1A2, CYP2C9, o CYP3A4.

Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). La

media \pm DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg y $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad y el sexo del sujeto no afectan significativamente la farmacocinética de venlafaxina y ODV.

Metabolizadores rápidos / lentos de CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina son superiores en los metabolizadores lentos de CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. Dado que la exposición total (AUC) de venlafaxina y ODV es similar en los metabolizadores lentos y en los rápidos, no hay necesidad de diferentes regímenes de dosificación de venlafaxina para estos dos grupos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En sujetos con un índice de Child-Pugh A (insuficiencia hepática leve) y de Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada), las semividas de venlafaxina y ODV se prolongaron en comparación con los sujetos normales. Tanto el aclaramiento oral de venlafaxina como el de ODV se redujeron. Se observó un amplio grado de variabilidad interindividual. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con diálisis, la semivida de eliminación de venlafaxina se prolongó en aproximadamente el 180% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 57% en comparación con los sujetos normales, mientras que la semivida de eliminación de ODV se prolongó en aproximadamente el 142% y el aclaramiento se redujo en aproximadamente el 56%. Es necesario el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que requieren hemodiálisis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

SUNVEX LP debe administrarse en una sola dosis con alimentos, ya sea por la mañana o por la noche aproximadamente a la misma hora cada día. Cada cápsula debe tragarse entera con líquido y no dividirse, triturarse, masticarse o colocarse en agua, o puede administrarse abriendo la cápsula con cuidado y rociando todo el contenido en una cucharada de compota de manzana. Esta mezcla de fármaco/alimento se debe tragar inmediatamente sin masticar y se debe acompañar con un vaso de agua para asegurar la completa ingestión de los pellets (esferoides).

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada de venlafaxina en liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 37,5 mg por día durante 4 a 7 días para permitir que los nuevos pacientes se adapten a la medicación antes de aumentar a 75 mg por día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden tener beneficios al incrementar la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosis se pueden realizar en intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, se pueden realizar aumentos de la dosis en intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Se debe continuar con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada de venlafaxina en comprimidos de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 37,5 mg por día durante 4 a 7 días para permitir que los nuevos pacientes se adapten a la medicación, antes de aumentar a 75 mg por día.

Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden tener beneficios al aumentar dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosis se pueden realizar en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

Trastorno de ansiedad social

La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg/día administrados una vez al día. No hay evidencias de que dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en algunos pacientes que no responden a 75 mg/día, se puede considerar una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosis se pueden hacer en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

Trastorno de pánico

Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de SUNVEX LP durante 7 días. Entonces se debe aumentar la dosis hasta 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden tener beneficios al aumentar la dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosis se pueden realizar a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo se deben realizar aumentos de la dosis tras una evaluación clínica. Se debe mantener la dosis efectiva menor.

Se debe tratar a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso.

Edad avanzada

No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre se debe usar la menor dosis efectiva y los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes cuando se requiere un aumento de la dosis.

Población pediátrica

No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no avalan el uso de venlafaxina en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación.

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y se debe considerar una reducción de la dosis en más del 50%. Se debe comparar el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 - 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de venlafaxina se debe reducir en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosis.

Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, la dosis se debe reducir gradualmente durante un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada. Sin embargo, el tiempo requerido para la reducción gradual de la dosis y la cantidad de reducción de la dosis pueden depender de la dosis, la duración del tratamiento y el paciente individual. En algunos pacientes, la interrupción puede que tenga que producirse muy gradualmente durante meses o más. Si se producen síntomas que el paciente no puede tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Cambio de pacientes que reciben comprimidos de VENLAFAXINA de liberación inmediata

Los pacientes deprimidos que están siendo tratados con una dosis terapéutica de venlafaxina (liberación inmediata) pueden cambiarse a **SUNVEX LP** a la dosis equivalente más cercana (mg por día), por ejemplo, 37,5 mg de venlafaxina dos veces al día a 75 mg **SUNVEX LP** una vez al día. Sin embargo, pueden ser necesarios ajustes de dosis individuales.

Tratamiento de mantenimiento

No hay evidencia disponible de estudios controlados que indiquen cuánto tiempo deben tratarse los pacientes con MDD, GAD, SAD o PD con **SUNVEX LP**.

En general, se acepta que los episodios agudos de MDD requieren varios meses o más de terapia farmacológica sostenida más allá de la respuesta al episodio agudo.

SUNVEX LP mantiene la respuesta en estudios clínicos hasta 52 semanas, a la misma dosis a la que respondieron los pacientes durante el tratamiento inicial. No se sabe si la dosis de **SUNVEX LP** necesaria para el tratamiento de mantenimiento es idéntica a la dosis necesaria para lograr una respuesta inicial. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

En pacientes con GAD y SAD, la venlafaxina LP ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos de 6 meses. La necesidad de continuar la medicación en pacientes con GAD y SAD que mejoran con el tratamiento con **SUNVEX LP** debe reevaluarse periódicamente.

En un estudio clínico para trastorno de pánico, los pacientes que continuaron con venlafaxina LP a la misma dosis a la que respondieron durante las 12 semanas iniciales del tratamiento experimentaron un tiempo estadística y significativamente más largo para la recaída que los pacientes aleatorizados con placebo. La necesidad de continuar con la medicación en pacientes con trastorno de pánico que mejoran con el tratamiento con **SUNVEX LP** debe reevaluarse periódicamente.

Discontinuación de SUNVEX LP: Ver Precauciones.

Cambio de pacientes hacia o desde un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO (destinado a tratar trastornos interpsiquiátricos) y el inicio del tratamiento con **SUNVEX LP**.

Además, se deben permitir al menos 7 días después de suspender **SUNVEX LP** antes de comenzar un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

Uso de SUNVEX LP con otros IMAO como Linezolid o Azul de metileno intravenoso.

No se debe iniciar **SUNVEX LP** en un paciente que esté siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso, ya que existe un mayor riesgo de síndrome de serotonina. En un paciente que requiere tratamiento más urgente de una condición psiquiátrica, se deben considerar otras intervenciones, incluida la hospitalización.

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo tratamiento con **SUNVEX LP** puede requerir un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no se dispone de alternativas aceptables al linezolid o al azul de metileno intravenoso y se juzga que los beneficios potenciales del linezolid o del azul de metileno intravenoso superan los riesgos del síndrome de serotonina en un paciente en particular, **SUNVEX LP** debe suspenderse de inmediato, y el linezolid o azul de metileno intravenoso puede ser administrado. Se deberá controlar al paciente respecto a los síntomas del síndrome de serotonina durante 7 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con **SUNVEX LP** se puede reanudar 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

El riesgo de administrar azul de metileno por vía no intravenosa (como comprimidos orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg concomitantemente con **SUNVEX LP** no está claro.

No obstante, el médico debe ser consciente de la posibilidad de síntomas emergentes del síndrome de serotonina con dicho uso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes de la formulación. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) debido al aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. También está contraindicado tomar venlafaxina dentro del período de 14 días desde la discontinuación de un IMAO o tomar un IMAO dentro de los 7 días de haber discontinuado venlafaxina. (Ver ADVERTENCIAS). Está contraindicado tomar venlafaxina en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.

Esto incluye:

- a) Que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación.
- b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.
- c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos ISRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el TDM como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada. La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos ≥ 65 años. No han ocurrido suicidios en ningún estudio clínico pediátrico. En estudios clínicos con adultos ha habido suicidios, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco en suicidio.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un riesgo elevado de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta

que se produce una remisión considerable. Dado que la mejoría puede que no se manifieste durante las primeras semanas o más de tratamiento, se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que aparezca esa mejoría. En la práctica clínica general se ha observado que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe venlafaxina también se pueden asociar a un riesgo elevado de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos se pueden manifestar de forma simultánea al episodio de depresión mayor. Por tanto, se deben tomar las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un nivel considerable de ideas de suicidio antes de iniciar el tratamiento, tienen un riesgo mayor de ideas o intentos de suicidio y que deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró con los antidepresivos un aumento del riesgo de comportamientos suicidas, al compararlos con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes, en especial al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de estos acontecimientos y de solicitar asistencia médica inmediatamente si aparecen dichos síntomas.

Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a largo plazo (varios meses). Sin embargo hay evidencia sustancial que en los estudios de mantenimiento con antidepresivos en TDM pueden demorar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos por alguna indicación deberían ser monitoreados estrechamente para observar empeoramiento clínico, suicidalidad y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante el inicio de la terapia o cambios de dosis (incremento o disminución).

Pacientes con trastorno bipolar

Un Trastorno Depresivo Mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Se cree generalmente (aunque no ha sido establecido en estudios controlados) que el tratamiento de este episodio con un antidepresivo sólo puede

aumentar la probabilidad de aparición de episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de trastorno bipolar.

Antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, se deberá examinar atentamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en riesgo de padecer Trastorno Bipolar; tal examinación debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Síndrome serotoninérgico

El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida puede ocurrir con ISRSs e IRNSs, incluyendo venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y Hierba de San Juan) y con drogas que dañan el metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAOs, linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, delirium, coma) inestabilidad autonómica (taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), anormalidades neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). Los pacientes deberían ser monitoreados por si ocurre un síndrome serotoninérgico.

Está contraindicado el uso concomitante de venlafaxina con IMAOs para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. No se debe comenzar tratamiento con venlafaxina en los pacientes que están siendo tratados con IMAOs como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno fueron referidos a la vía de administración intravenoso y en un rango de dosis de 1 a 8 mg/kg. No hubo reportes en la que la vía de administración era diferente o a dosis menores. Si fuera necesario comenzar un tratamiento con linezolid o azul de metileno intravenoso, venlafaxina debe ser discontinuada antes de iniciar el tratamiento (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS). Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con otras drogas serotoninérgicas, incluyendo tripanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano o Hierba de San Juan está clínicamente justificado, se requiere una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis, por potencial incremento de síndrome serotoninérgico (Ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas). El uso concomitante de venlafaxina con agentes serotoninérgicos debe ser discontinuado inmediatamente si ocurre alguno de los eventos descriptos arriba, y debería iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

Midriasis y glaucoma de ángulo agudo

Ha sido reportado midriasis en asociación con el uso de venlafaxina, por lo tanto, aquellos pacientes con presión ocular elevada o riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado deberán ser monitoreados.

PRECAUCIONES

Generales

Interrupción del tratamiento

Se pueden producir efectos de interrupción con los antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios/pensamientos suicidas y agresividad en pacientes durante los cambios en la pauta posológica de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se reduce la dosis o durante la interrupción del tratamiento.

Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca. En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, que incluyen la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero, se han comunicado casos en muy raras ocasiones de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 - 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que cuando se interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente. En algunos pacientes, la interrupción puede llevar meses o más.

Presión arterial

Se han notificado frecuentemente aumentos de la presión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo post-comercialización,

se ha notificado presión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Se debe examinar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar presión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento.

Se debe controlar periódicamente la presión arterial tras el inicio del tratamiento y tras aumentos de la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con la función cardíaca alterada.

Frecuencia cardíaca

Se pueden producir aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes se puedan ver comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

Cardiopatía y riesgo de arritmia

No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, se deberá usar con precaución en estos pacientes.

En la experiencia tras la comercialización, se han notificado arritmias cardíacas mortales con el uso de venlafaxina, especialmente con sobredosis. Se debe considerar la relación riesgo-beneficio antes de recetar venlafaxina a pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave.

Ansiedad e insomnio: la ansiedad, el nerviosismo y el insomnio fueron informados comúnmente en los pacientes tratados con venlafaxina. Estos efectos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2%, 2% y 3% respectivamente, de los pacientes tratados con venlafaxina.

Agresividad

Se puede producir agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado al inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis.

Cambios en el apetito y el peso: en los estudios en depresión, a corto plazo, doble ciego, controlados con placebo, se informó anorexia con mayor frecuencia en los pacientes tratados con venlafaxina (11%) que en aquellos tratados con placebo (2%). Una pérdida de peso dependiente de la dosis fue observada en los pacientes tratados con venlafaxina durante varias semanas. Sin embargo, la interrupción del tratamiento por pérdida de peso asociada a venlafaxina fue infrecuente. Venlafaxina, sólo o combinado con otros productos, no está indicado para el tratamiento de pérdida de peso.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración concomitante de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros medicamentos.

Activación de la manía/Hipomanía: hipomanía o manía se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con venlafaxina.

También se informó activación de la manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos afectivos mayores tratados con otros antidepresivos. Como con todos los antidepresivos, venlafaxina debe ser utilizado cuidadosamente en los pacientes con antecedentes de manía.

Hiponatremia: con el uso de venlafaxina puede ocurrir hiponatremia. En algunos casos dicha hiponatremia ocurre como resultado del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Ha habido casos con sodio sérico menor a 110 mmol/L. Pacientes ancianos pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando están medicados con ISRSs e IRNSs. También tienen mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o quienes padezcan de depleción de volumen. Deberá discontinuarse el tratamiento con venlafaxina en los pacientes que tengan hiponatremia sintomática e instituirse tratamiento médico adecuado. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que pueden conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Convulsiones: se informaron convulsiones en el 0,26% de los pacientes tratados con venlafaxina. La mayoría de las convulsiones se presentaron en pacientes que recibieron dosis de 150 mg/día o menores. Venlafaxina debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y debe ser discontinuado si algún paciente presenta convulsiones.

Sangrado anormal: con el uso de los ISRSs y los IRNSs, incluyendo venlafaxina, ha habido reportes de sangrado anormal (que van de un rango desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que amenacen la vida). Si bien la relación con el uso de venlafaxina no está clara, el deterioro de la agregación plaquetaria, puede ser el resultado de la depleción de serotonina de las plaquetas. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes, puede aumentar el riesgo. Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución al asociar dichos medicamentos.

Elevación del colesterol sérico: en estudios clínicos controlados con placebo, de al menos 3 meses de duración, fueron reportados incrementos clínicamente relevantes en el colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0% de los pacientes tratados con placebo. La medición de los niveles de colesterol sérico debería ser considerada en el tratamiento a largo plazo.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica: han sido raramente reportadas enfermedad pulmonar intersticial y neumonía eosinofílica asociadas con el uso de venlafaxina. La posibilidad de estos eventos adversos debe ser considerada en aquellos pacientes tratados con venlafaxina que presenten disnea progresiva, tos o molestias en el tórax. Dichos pacientes deberán someterse a una rápida evaluación y deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con venlafaxina.

Sequedad bucal

Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/ o del antidiabético oral.

Medicamentos-Interacciones de prueba de fármaco-laboratorio

Se han notificado pruebas de detección de inmunoensayo de orina falsos positivos para fenciclidina (PCP) y anfetamina en pacientes que toman venlafaxina. Esto se debe a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Se pueden esperar resultados de prueba falsos positivos durante varios días después de la interrupción del tratamiento con venlafaxina. Las pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán la venlafaxina de la PCP y la anfetamina.

Capacidad de conducir vehículos en movimiento

Como sucede con todos los medicamentos con acción sobre el Sistema Nervioso Central, se recomienda administrarlo con precaución a pacientes que desarrollan actividades que requieren alerta mental, que conducen vehículos u operan maquinarias peligrosas, hasta comprobar la respuesta al medicamento.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

IMAOs irreversibles no selectivos

Venlafaxina no se debe usar en combinación con IMAOs irreversibles no selectivos. El tratamiento con venlafaxina no se debe iniciar durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. El tratamiento se debe interrumpir durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

IMAO-A selectivo, reversible (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, se puede realizar un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible.

IMAO no selectivo, reversible (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no se debe administrar a pacientes tratados con venlafaxina.

Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, mareos e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Al igual que con otros serotoninérgicos, se puede producir el síndrome serotoninérgico, un estado potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al

sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, anfetaminas, litio, sibutramina, o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), o con precursores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante de venlafaxina con un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina o con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano).

Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

Etanol

Se ha demostrado que venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La administración concomitante de dichos medicamentos debe evitarse.

Las clases relevantes incluyen:

- antiarrítmicos de clase Ia y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- algunos antihistamínicos
- algunos antibióticos quinolónicos (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se sabe que aumentan significativamente el intervalo QT.

Efecto de otros medicamentos sobre venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

Se puede producir el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

Diazepam

Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

Imipramina

Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este medicamento, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la $C_{m\acute{a}x}$, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Risperidona

Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

Indinavir

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la $C_{m\acute{a}x}$ para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Sustancias activas metabolizadas por las isoenzimas del Citocromo P450

Los estudios in vivo indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió in vivo al CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína), y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam).

Anticonceptivos orales

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales mientras tomaban

venlafaxina. No hay evidencia clara de que estos embarazos fueran el resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales.

Análisis de laboratorio: se han reportado en pacientes que tomaron venlafaxina, falsos positivos en análisis de selección de drogas urinarias por inmunoensayo para feniciclidina y anfetaminas. Esto es debido a la falta de especificidad del test de selección. Pueden esperarse los resultados falsos positivos varios días después de la discontinuación de venlafaxina. Análisis confirmatorios como cromatografía gaseosa/espectrometría de masas deberían realizarse para distinguir la venlafaxina de la feniciclidina y anfetamina.

Carcinogénesis

Se administró venlafaxina por sonda oral a ratones durante 18 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios, la cual era 16 veces sobre una base de mg/kg y 1,7 veces sobre una base de mg/m² de la dosis máxima recomendada para humanos.

Asimismo, se administró venlafaxina a ratas por sonda oral durante 24 meses en dosis de hasta 120 mg/kg diarios.

En las ratas que recibieron la dosis de 120 mg/kg, las concentraciones plasmáticas de venlafaxina fueron 1 vez (ratas machos) y 6 veces (ratas hembras) las concentraciones plasmáticas de pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los niveles plasmáticos del metabolito O-demetilado fueron menores en las ratas que en los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos. Los tumores no aumentaron por el tratamiento con venlafaxina en ratones o ratas.

Mutagénesis

Venlafaxina y su principal metabolito, no fueron mutagénicos en la prueba de mutación reversa de Ames en bacterias Salmonella o en la prueba de mutaciones genéticas avanzadas de células de mamíferos en ovarios de hámster

chinos/HGPRT. Asimismo, venlafaxina no fue mutagénica en el ensayo in vitro de transformación celular en ratones BALB/c-3T3, la prueba de intercambio de cromátidas hermanas en células de ovario cultivadas de hámsters chinos, o en la prueba in vivo de aberraciones cromosómicas en la médula ósea en ratas. La ODV no fue mutagénica en la prueba in vitro de aberraciones cromosómicas celulares de ovarios de hámsters chinos, pero produjo una respuesta clastogénica en la prueba in vivo de aberraciones cromosómicas en la médula ósea de ratas.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios sobre reproducción y fertilidad con venlafaxina en ratas no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras con dosis orales hasta 2 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 225 mg/día sobre la base a mg/m². Sin embargo, se observó una reducción de la fertilidad en ratas machos y hembras cuando se las trató con ODV, previo a y durante el apareamiento y gestación. Esto ocurrió a una exposición de ODV aproximadamente de 2 a 3 veces que la asociada con la dosis humana de venlafaxina de 225 mg/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos: venlafaxina no produjo malformaciones en la descendencia de ratas o conejos a los que se les administró hasta 11 veces (ratas) ó 12 veces (conejos) la dosis máxima diaria recomendada para humanos sobre una base de mg/kg. Sin embargo, en las ratas se registró una disminución en el peso corporal de las crías, un aumento de las crías nacidas muertas y de la muerte de las crías durante los 5 primeros días de la lactancia, cuando la dosificación comenzó durante el embarazo y continuó hasta el destete. Se desconoce la causa de estas muertes. Estos efectos ocurrieron con 10 veces (mg/kg) la dosis máxima recomendada para humanos. La dosis que no presentó efectos sobre la mortalidad de la cría de ratas fue de 1,4 veces la dosis máxima diaria recomendada para humanos, sobre una base de mg/kg. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción de animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la utilización de venlafaxina durante el embarazo, a menos que el médico lo considere claramente necesario.

Efectos no teratogénicos. Los neonatos expuestos a venlafaxina, otros IRNSs (inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina), o ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) durante el tercer trimestre, han tenido complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden presentarse inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante.

Estas características son compatibles con un efecto tóxico directo de los IRNSs o de los ISRSs o posiblemente, un síndrome por suspensión del fármaco. Cabe notar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con el síndrome serotoninérgico. Al

tratar a una mujer embarazada con venlafaxina durante el tercer trimestre, el médico deberá considerar detenidamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento.

Trabajo de parto y alumbramiento

Se desconoce el efecto de venlafaxina en el trabajo de parto y el alumbramiento.

Lactancia

Se ha reportado que venlafaxina y ODV se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias durante el amamantamiento de niños al recibir venlafaxina, se deberá decidir por la suspensión de la lactancia o del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Uso en pediatría

No han sido establecidas la seguridad ni la eficacia en individuos menores de 18 años.

Uso en geriatría

En los estudios preclínicos con venlafaxina en depresión, el 12% de los pacientes tenía 65 o más años de edad. No se manifestaron diferencias especiales en las respuestas entre los pacientes con 65 o más años de edad y en los más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia y clasificadas por órganos y sistemas.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes

($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema corporal | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|---------------------------|---|--|--|------------------------------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, neutropenia | Trombocitopenia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacción anafiláctica | | |
| Trastornos Endócrinos | | | | Secreción inadecuada de hormona antidiurética | Aumento de la prolactina en sangre | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Disminución del apetito | | Hiponatremia* | | |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Estados de confusión, despersonalización*, sueños anormales, nerviosismo, disminución de la libido, agitación, anorgasmia | Manía, hipomanía, alucinaciones, desrealización, orgasmo anormal, bruxismo, apatía | Delirio | | Ideas y comportamientos suicidas, agresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea, mareos, sedación | Acatisia, temblores, parestesia, disgeusia | Síncope, mioclonía, trastornos del equilibrio, coordinación anómala, discinesia | Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, convulsiones, distonía | Discinesia tardía | |
| Trastornos oculares | | Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis | | Glaucoma de ángulo cerrado | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Tinnitus | | | | Vértigo |
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia, palpitaciones | | Torsade de Pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma | | Miocardopatía por estrés (miocardopatía de Takotsubo) |
| Trastornos | | Hipertensión, | Hipotensión | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|---------------------------------|---------------------|
| vasculares | | sofoco | ortostática, hipotensión | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea, bostezos | | Enfermedad pulmonar intersticial, eosinofilia pulmonar | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, boca seca, estreñimiento | Diarrea, vómitos | Hemorragia gastrointestinal | Pancreatitis | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Pruebas de función hepática anormales | hepatitis | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hiperhidrosis (incluyendo sudores nocturnos) | Erupción cutánea, prurito | Urticaria, alopecia, equimosis, angioedema, reacción de fotosensibilidad | Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hipertonía | | Rabdomiolisis | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria | Incontinencia urinaria | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Menorragia, metrorragia, disfunción eréctil, trastornos en la eyaculación | | | | Hemorragia posparto |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga, astenia, escalofríos | | | Hemorragia de mucosa | |
| Exploraciones complementarias | | Pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre | | | Tiempo de hemorragia prolongado | |

Interrupción del tratamiento

La interrupción de venlafaxina (particularmente cuando es repentina) conduce comúnmente a síntomas de retirada. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, síndrome gripal, alteración visual e hipertensión son las reacciones notificadas más comúnmente. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y son autolimitados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que

cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresividad grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados por placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico.

En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de notificaciones de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor de autoagresión.

Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia.

Dependencia de la dosis para los eventos adversos

Se observó en algunos estudios clínicos, la relación de la dosis de venlafaxina (75, 225 y 375 mg/día) asociada con los siguientes eventos adversos más comunes: escalofríos, hipertensión, anorexia, náuseas, agitación, vértigo, somnolencia, temblor, bostezo, sudoración y anormalidades en la eyaculación.

Cambios en los signos vitales

El tratamiento con venlafaxina (promediando los grupos que recibieron diferentes dosis en los ensayos clínicos) fue asociado con un aumento promedio de la frecuencia del pulso de aproximadamente 3 latidos por minuto, comparado con la ausencia de cambios con el placebo. Ello estuvo asociado, además, con un aumento medio de la presión arterial diastólica que varió entre 0,7 y 2,5 mm Hg, promediando todas las dosis, en comparación con una media de disminución que varió entre 0,9 y 3,8 mm Hg con el placebo. Sin embargo, existe una relación dosis dependiente en el aumento de la presión arterial.

Cambios en los exámenes de laboratorio

De los parámetros de química sérica y hematológicos monitoreados durante los ensayos clínicos, se observó una diferencia estadísticamente significativa con el placebo sólo para el colesterol sérico. Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron

aumentos promedio en relación a los valores basales de 3 mg/dL, cambio éste de significación clínica desconocida. Los pacientes tratados con venlafaxina por al menos 3 meses en estudios vs. placebo de 12 meses de extensión, el colesterol total aumentó 9,1 mg/dL comparada con una disminución de 7,1 mg/dL en los pacientes tratados con placebo. Este incremento fue dependiente de la duración del estudio y fue más importante con las dosis más altas. El incremento del colesterol sérico clínicamente relevante fue registrado en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y 0% de los pacientes tratados con placebo.

Cambios en el ECG

En estudios clínicos controlados con placebo, la única diferencia estadísticamente significativa fue un incremento en la frecuencia cardíaca promedio de 4 latidos por minuto, en relación con la basal entre los pacientes tratados con venlafaxina.

En estudios a dosis flexible con venlafaxina en rangos de 200 a 375 mg/día, y dosis promedio mayores de 300 mg/día, el cambio promedio de la frecuencia cardíaca fue de 8,5 latidos por minuto, comparado con 1,7 latidos por minuto para placebo.

Informes posteriores a la comercialización

Han habido informes voluntarios de otros eventos adversos asociados con el uso de venlafaxina, y que podrían no tener una relación causal con el uso de la misma, estos incluyen: agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, anemia aplásica, catatonía, anomalías congénitas, deterioro de la coordinación, aumento de la creatinfosfoquinasa, tromboflebitis profundas, delirio, anomalías en el electrocardiograma tales como prolongación del intervalo QT; arritmias cardíacas incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístole ventricular, e informes raros de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular, incluyendo torsade de pointes, necrosis epidérmica/síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, glaucoma de ángulo estrecho, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesias y disquinesia tardía), hemorragias (incluyendo hemorragia ocular y gastrointestinal), eventos hepáticos (incluyendo aumento de la GGT, anomalías en las pruebas no específicas del funcionamiento hepático; daño hepático, necrosis o insuficiencia hepática; e hígado graso), movimientos involuntarios, incremento de la LDH, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno, neutropenia, sudor nocturno, pancreatitis, pancitopenia, pánico, aumento de la prolactina, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal, rabdomiólisis, sensaciones eléctricas similares al shock o tinnitus (en algunos casos, como consecuencia de la suspensión de venlafaxina o de la disminución de la dosis) y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

(generalmente en los ancianos). Se registraron informes de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con eventos adversos, incluyendo convulsiones, tras la adición de venlafaxina. Se registraron informes de aumentos del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina o INR (Ratio Internacional Normalizado), cuando se administró venlafaxina a pacientes que estaban recibiendo un tratamiento con warfarina.

DEPENDENCIA FÍSICA Y PSICOLÓGICA

Estudios in vitro revelaron que venlafaxina no tiene virtualmente ninguna afinidad con los opiáceos, las benzodiazepinas, la fenciclidina (PCP) o con los receptores del ácido aspártico N-metil-D (NMDA). Se estableció que venlafaxina no ejerce ninguna actividad estimulante significativa del SNC en roedores. En estudios sobre discriminación de la droga en primates, venlafaxina no presentó una responsabilidad de abuso estimulante o depresivo importante. Han sido reportados efectos de discontinuación por pacientes que recibieron venlafaxina. Dado que venlafaxina no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos, respecto de su potencial de abuso, no se registró ninguna indicación de conducta de búsqueda del fármaco. Sin embargo, no es posible predecir sobre la base de la experiencia previa a la comercialización, el alcance con el cual un fármaco activo del SNC podría ser mal utilizado, desviado y/o abusado una vez comercializado el medicamento. En consecuencia, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes respecto de su historia de abuso de fármacos, y realizar un seguimiento minucioso de aquellos pacientes, observando en ellos los signos de mal uso o abuso de venlafaxina (por ej., desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de búsqueda del fármaco).

SOBREDOSIFICACIÓN

En los casos de sobredosis informados la ingestión de venlafaxina estuvo predominantemente asociada con otras drogas y/o alcohol. Se han informado los siguientes signos y síntomas: cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de conciencia (variando de somnolencia a coma), vértigo, convulsiones y muerte.

En el tratamiento de la sobredosis, deberá considerarse la posibilidad de que el paciente haya ingerido más de una droga.

El tratamiento consistirá en las medidas generales empleadas normalmente en el tratamiento de la sobredosis con cualquier antidepresivo. Se deberá asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación del paciente. Se

recomienda controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales y llevar a cabo las medidas sintomáticas y de soporte general. No se recomienda la inducción del vómito. Se considerará la realización de lavado gástrico, con la protección apropiada de la vía respiratoria, y la administración de carbón activado. Debido al amplio volumen de distribución de venlafaxina es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguineotransfusión resulten de utilidad. No se conocen antídotos específicos de venlafaxina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso hospitalario exclusivo.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N ° 54.387

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151840619- CASASCO - Prospectos - Certificado N54.387

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 08:12:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 08:12:30 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO

SUNVEX LP

VENLAFAXINA 37,5 mg, 75 mg y 150 mg

Cápsulas con microgránulos de acción prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

(Psicotrópico Lista IV)

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **SUNVEX LP** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 37,5 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 37,5 mg. Excipientes: copolímero tipo B de metacrilato de amonio, copolímero -tipo A de metacrilato de amonio, ácido esteárico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, sacarosa.

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 75 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 75 mg. Excipientes: copolímero tipo B de metacrilato de amonio, copolímero -tipo A de metacrilato de amonio, ácido esteárico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, sacarosa.

SUNVEX LP - VENLAFAXINA 150 mg

Cada cápsula con microgránulos de acción prolongada contiene: Venlafaxina (como clorhidrato) 150 mg. Excipientes: copolímero tipo B de metacrilato de amonio, copolímero -tipo A de metacrilato de amonio, ácido esteárico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, sacarosa.

¿Qué es SUNVEX LP y para qué se usa?

SUNVEX LP es un antidepresivo que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRNs). Este grupo de medicamentos se utiliza para tratar la depresión y otros estados tales como

los trastornos de ansiedad. No se comprende completamente cómo funcionan los antidepresivos, pero pueden ayudar a aumentar los niveles de serotonina y norepinefrina en el cerebro. SUNVEX LP es un tratamiento para adultos con depresión. También es un tratamiento para adultos con los siguientes trastornos de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social (miedo o evitación de las situaciones sociales), trastorno de pánico (ataques de pánico). Tratar los trastornos depresivos y de ansiedad adecuadamente es importante para ayudarle a sentirse mejor. Si no se trata, puede que su estado no desaparezca o puede agravarse y volverse más difícil de tratar.

Antes de usar SUNVEX LP

No use SUNVEX LP si

- Si es alérgico a venlafaxina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si también está tomando o ha tomado en los últimos 14 días, algún medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) irreversible, usado para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson. Tomar un IMAO irreversible junto con otros medicamentos, como SUNVEX LP, puede producir efectos adversos graves o incluso potencialmente mortales.

Además, debe esperar al menos 7 días una vez que deje de tomar SUNVEX LP antes de tomar cualquier IMAO.

Tenga especial cuidado con SUNVEX LP

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SUNVEX LP.

Si cualquiera de las siguientes condiciones le afecta a usted, dígaselo a su médico, antes de tomar SUNVEX LP:

- Si utiliza otros medicamentos que tomados junto con SUNVEX LP podrían aumentar el riesgo de desarrollar síndrome
- Si tiene problemas en los ojos, tales como ciertos tipos de glaucoma (aumento de la presión en el ojo).
- Si tiene antecedentes de tensión arterial alta.
- Si tiene antecedentes de problemas cardiacos.
- Si ha sido informado de que el ritmo de su corazón está alterado.
- Si tiene antecedentes de ataques (convulsiones).
- Si tiene antecedentes de bajos niveles de sodio en la sangre (hiponatremia).
- Si tiene tendencia a desarrollar cardenales o tendencia a sangrar fácilmente (antecedentes de trastornos hemorrágicos), o si está usando otros medicamentos que

pueden aumentar el riesgo de hemorragia, p. ej., warfarina (usado para prevenir coágulos de sangre) o si está embarazada.

- Si tiene antecedentes de, o si alguien de su familia ha tenido, manía o trastorno bipolar (sentirse sobreexcitado o eufórico).
- Si tiene antecedentes de comportamiento agresivo.

SUNVEX LP puede provocar una sensación de inquietud o una dificultad para sentarse o estar quieto durante las primeras semanas de tratamiento. Debe consultar a su médico si le ocurre esto.

No beba alcohol durante el tratamiento con venlafaxina, ya que puede provocar cansancio extremo e inconsciencia. La toma junto con ciertos medicamentos y/o con alcohol puede empeorar los síntomas de la depresión y de otras afecciones, como los trastornos de ansiedad.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión o trastorno de ansiedad

Si está deprimido y/o tiene trastornos de ansiedad, a veces puede tener pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Esto puede aumentar al comenzar a tomar antidepresivos, debido a que todos estos medicamentos tardan un tiempo en hacer efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces puede ser más tiempo. Estos pensamientos también pueden producirse cuando su dosis disminuye o durante la interrupción del tratamiento con venlafaxina.

Es más probable que le suceda esto:

- Si ha tenido previamente pensamientos de suicidio o de hacerse daño.
- Si es un adulto joven. La información de los ensayos clínicos ha mostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos jóvenes (menos de 25 años de edad) con enfermedades psiquiátricas que se trataron con antidepresivos.

Si tiene pensamientos de hacerse daño o suicidarse en cualquier momento, póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital directamente.

Puede encontrar útil contarle a un familiar o amigo cercano que está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles también que le digan si piensan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados acerca de los cambios en su conducta.

Sequedad bucal

Se ha informado de sequedad de boca en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries en los dientes. Por tanto, debe tener cuidado con su higiene dental.

Diabetes

Sus niveles de glucosa en sangre pueden ser alterados por SUNVEX LP. Por lo tanto, las dosis de sus medicamentos para la diabetes pueden necesitar ser ajustadas.

Problemas sexuales

Algunos medicamentos del grupo al que pertenece venlafaxina (llamados IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. En algunos casos, estos síntomas persisten después de suspender el tratamiento.

Niños y adolescentes

SUNVEX LP no deberá utilizarse normalmente en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que en pacientes menores de 18 años existe un mayor riesgo de efectos adversos como intentos de suicidio, ideas de suicidio y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) cuando ingieren esta clase de medicamentos. Pese a esto, su médico puede prescribir este medicamento a pacientes menores de 18 años cuando decida que es lo más conveniente para el paciente. Si su médico ha prescrito este medicamento a un paciente menor de 18 años y desea discutir esta decisión, por favor, vuelva a su médico. Debe informar a su médico si se desarrollan o empeoran alguno de los síntomas enumerados anteriormente, cuando estos pacientes menores de 18 años están tomando SUNVEX LP. Además, la seguridad a largo plazo en relación con el crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual, no ha sido demostrada.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Su médico debe decidir si puede tomar SUNVEX LP con otros medicamentos.

No comience ni deje de tomar cualquier medicamento, incluyendo los que se venden sin receta, remedios naturales y a base de hierbas, antes de comprobarlo con su médico o farmacéutico.

- Inhibidores de la monoaminoxidasa usados para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson no se deben tomar con SUNVEX LP. Dígame a su médico si ha tomado alguno de estos medicamentos en los últimos 14 días.
- Síndrome serotoninérgico: puede producirse un estado potencialmente mortal, o reacciones parecidas al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), con el

tratamiento con venlafaxina, particularmente cuando se toma con otros medicamentos. Ejemplos de estos medicamentos incluyen:

- triptanes (usados para la migraña) • otros medicamentos para tratar la depresión, por ejemplo, ISRN, ISRS, antidepresivos tricíclicos o medicamentos que contienen litio • medicamentos que contienen anfetaminas (usadas para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH], la narcolepsia y la obesidad)
- medicamentos que contienen el antibiótico linezolid (usado para tratar infecciones) • medicamentos que contienen moclobemida, un IMAO (usado para tratar la depresión)
- medicamentos que contienen sibutramina (usado para la pérdida de peso)
- medicamentos que contienen opioides (por ejemplo, buprenorfina, tramadol, fentanilo, tapentadol, petidina o pentazocina) usados para tratar el dolor fuerte
- medicamentos que contienen dextrometorfano (usado para tratar la tos)
- medicamentos que contienen metadona (usado para el tratamiento de la adicción a opiáceos o para el tratamiento del dolor fuerte)
- medicamentos que contienen azul de metileno (usado para tratar los niveles elevados de metahemoglobina en sangre)
- productos que contienen hierba de San Juan (también denominada “Hypericum perforatum”, un remedio natural o a base de hierbas usado para tratar la depresión leve)
- productos que contienen triptófano (usados para problemas tales como sueño y depresión).
- antipsicóticos (usados para tratar una enfermedad con síntomas tales como oír, ver o sentir cosas que no existen, creencias erróneas, suspicacia inusual, razonamiento poco claro y tendencia al retraimiento).

Los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir una combinación de los siguientes: inquietud, alucinaciones, pérdida de coordinación, latido cardíaco rápido, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos en la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, coma, náuseas, vómitos.

En su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede parecerse al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Los signos y síntomas del SNM pueden incluir una combinación de fiebre, latido cardíaco rápido, sudoración, rigidez grave de los músculos, confusión, aumento de las enzimas musculares (determinado por un análisis de sangre).

Informe a su médico inmediatamente o acuda a urgencias del hospital más cercano si cree que está experimentando el síndrome serotoninérgico.

Informe a su médico si está tomando medicamentos que puedan alterar el ritmo de su corazón. Algunos ejemplos de estos medicamentos incluyen:

- Antiarrítmicos como quinidina, amiodarona, sotalol o dofetilida (utilizados para tratar el ritmo del corazón alterado).
- Antipsicóticos como tioridazina (ver también síndrome serotoninérgico más arriba).
- Antibióticos como eritromicina o moxifloxacino (utilizados para tratar infecciones por bacterias).
- Antihistamínicos (utilizados para tratar la alergia).

Los siguientes medicamentos también pueden interactuar con SUNVEX LP y deben usarse con precaución. Es especialmente importante mencionar a su médico o farmacéutico si está tomando medicamentos que contienen:

- Ketoconazol (un medicamento antifúngico).
- Haloperidol o risperidona (para tratar estados psiquiátricos).
- Metoprolol (un betabloqueante para tratar la tensión arterial elevada y problemas cardíacos).

¿Cómo usar SUNVEX LP?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis inicial normal recomendada para el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social es de 75 mg por día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis y si es necesario todavía más hasta un máximo de 375 mg al día para la depresión. Si se le está tratando por trastorno de pánico, su médico comenzará con una dosis inferior (37,5 mg) y después aumentará la dosis gradualmente. La dosis máxima para el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico es de 225 mg/día.

Tome SUNVEX LP aproximadamente a la misma hora cada día, ya sea por la mañana o por la noche. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquidos y no deben abrirse, aplastarse, masticarse ni disolverse.

SUNVEX LP debe tomarse con comida.

Si tiene problemas de hígado o de riñón, hable con su médico ya que puede ser necesario que su dosis de este medicamento sea diferente.

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo con su médico.

Uso en embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Sólo debe tomar SUNVEX LP tras discutir con su médico los posibles beneficios y los posibles riesgos para el niño no nacido.

Asegúrese de que su comadrona y/o médico sabe que está tomando SUNVEX LP. Cuando se toman durante el embarazo, fármacos similares (ISRS) pueden aumentar el riesgo de un estado grave en bebés, denominado hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), haciendo que el bebé respire más rápido y se ponga morado. Estos síntomas normalmente comienzan durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé debe ponerse inmediatamente en contacto con su comadrona y/o médico.

Si está tomando este medicamento durante el embarazo, además de problemas con la respiración, otro síntoma que su bebé podría tener cuando nazca son problemas en la alimentación. Si su bebé tiene estos síntomas cuando nazca y está preocupada, póngase en contacto con su médico y/o comadrona quienes podrán aconsejarla.

Si toma venlafaxina en la etapa final del embarazo puede producirse un mayor riesgo de sangrado vaginal abundante poco después del parto, especialmente si tiene antecedentes de alteraciones hemorrágicas. Su médico o matrona deben saber que usted está tomando venlafaxina para poderle aconsejar.

SUNVEX LP pasa a la leche materna. Existe un riesgo de un efecto para el bebé. Por tanto, debe tratar el caso con su médico y él decidirá si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

SUNVEX LP no debe usarse para niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en ancianos

No es necesario el ajuste de dosis.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.

Toma conjunta de SUNVEX LP con alimentos y bebidas

SUNVEX LP debe tomarse con alimentos. No beba alcohol durante el tratamiento con venlafaxina. La toma junto con alcohol puede provocar cansancio extremo e

inconsciencia, y empeorar los síntomas de la depresión y de otras afecciones, como los trastornos de ansiedad.

Uso apropiado del medicamento SUNVEX LP

Si se olvidó de tomar SUNVEX LP

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con SUNVEX LP

No deje de tomar su tratamiento ni reduzca la dosis sin el consejo de su médico, aun cuando se sienta mejor. Si su médico cree que ya no necesita SUNVEX LP, puede pedirle que reduzca la dosis lentamente antes de interrumpir el tratamiento totalmente. Se sabe que se producen efectos adversos cuando las personas dejan de utilizar este medicamento, especialmente cuando se deja de tomar repentinamente o si la dosis se reduce muy rápidamente. Algunos pacientes pueden experimentar síntomas como pensamientos suicidas, agresividad, cansancio, mareos, falta de estabilidad, dolor de cabeza, insomnio, pesadillas, sequedad de boca, pérdida de apetito, náuseas, diarrea, nerviosismo, agitación, confusión, zumbidos en los oídos, hormigueo o, en escasas ocasiones, sensaciones de descarga eléctrica, debilidad, sudoración, convulsiones o síntomas similares a la gripe, problemas con la vista y aumento de la tensión arterial (que puede provocar dolor de cabeza, mareos, zumbidos en los oídos, sudoración, etc.).

Su médico le aconsejará cómo debe interrumpir gradualmente el tratamiento con SUNVEX LP. Esto puede llevar varias semanas o meses. En algunos pacientes, la interrupción puede que tenga que producirse muy gradualmente durante meses o más. Si experimenta cualquiera de estos u otros síntomas que le resulten molestos, consulte a su médico para que le aconseje.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

A tener en cuenta mientras toma SUNVEX LP

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se produce cualquiera de los efectos siguientes, no tome más SUNVEX LP. Comuníquese a su médico inmediatamente, o acuda a urgencias del hospital más cercano:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Hinchazón de la cara, boca, lengua, garganta, manos o pies y/o erupción hinchada con picor, dificultad al tragar o al respirar.

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Opresión en el pecho, ruido al respirar, dificultad al tragar o al respirar.
- Erupción grave en la piel, picazón o urticaria (zonas elevadas de piel enrojecida o pálida que a menudo pica).
- Signos y síntomas del síndrome serotoninérgico que puede incluir agitación, alucinaciones, pérdida de coordinación, frecuencia cardíaca rápida, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos en la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, coma, náusea, vómitos. En su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede parecerse al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Los signos y síntomas del SNM pueden incluir una combinación de fiebre, latido cardíaco rápido, sudoración, rigidez grave de los músculos, confusión, aumento de las enzimas musculares (determinado por un análisis de sangre).
- Signos de infección, como aumento de la temperatura, escalofríos, tiritona, cefalea, sudoración o síntomas similares a la gripe. Esto puede deberse a un trastorno de la sangre que puede derivar a un aumento del riesgo de infección.
- Erupción grave, que puede derivar en la formación de ampollas graves y a la descamación de la piel.
- Dolor de músculos inexplicable, molestias o debilidad. Esto puede ser un signo de rabdomiólisis.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Signos y síntomas de un estado denominado “miocardiopatía por estrés” que puede incluir dolor en el pecho, dificultad para respirar, mareos, desmayos, latidos cardíacos irregulares.

Otros efectos adversos sobre los que **usted debe informar a su médico** son (la frecuencia de estos efectos adversos está incluida en la lista inferior “otros efectos adversos que pueden ocurrir”):

- Tos, ruido al respirar y dificultad para respirar que pueden estar acompañados de un aumento de la temperatura.
- Heces (deposiciones) alquitranosas o sangre en heces.

- Picor, ojos o piel amarilla, orina oscura, que son síntomas de una inflamación del hígado (hepatitis).
- Problemas de corazón, como frecuencia cardíaca rápida o irregular, aumento de la tensión arterial.
- Problemas en los ojos, como visión borrosa, pupilas dilatadas.
- Problemas en los nervios, como mareos, hormigueo, trastorno del movimiento (espasmos de los músculos y rigidez), convulsiones o ataques.
- Problemas psiquiátricos, como hiperactividad (sensación inusual de sobreexcitación).
- Efectos de retirada (ver sección “Cómo tomar SUNVEX LP; Si interrumpe el tratamiento con SUNVEX LP”).
- Sangrado prolongado, si se corta o se hace una herida, puede tardar un poco más de lo normal en que se interrumpa el sangrado.

Otros efectos adversos que pueden ocurrir

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Mareo, dolor de cabeza, somnolencia.
- Insomnio
- Náuseas, boca seca, estreñimiento.
- Sudoración excesiva (incluyendo sudores nocturnos).

Frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- Disminución del apetito.
- Confusión, sentirse extraño, falta de orgasmo, disminución de la libido, agitación, nerviosismo, sueños anómalos.
- Temblor, una sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto, hormigueo, percepción alterada del gusto, aumento del tono de los músculos.
- Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa, pupilas dilatadas, incapacidad del ojo para cambiar automáticamente el enfoque de objetos distantes a cercanos.
- Zumbidos en los oídos (tinnitus).
- Latido cardíaco rápido, palpitaciones.
- Aumento de la presión arterial, sofocos.
- Dificultad para respirar, bostezos.
- Vómitos, diarrea.
- Erupción cutánea leve, picazón.
- Aumento de la frecuencia urinaria, incapacidad para orinar, dificultades para orinar.

- Irregularidades menstruales, tales como aumento del sangrado o aumento del sangrado irregular, eyaculación/orgasmo anómalos (varones), disfunción eréctil (impotencia).
- Debilidad (astenia), fatiga, escalofríos.
- Ganancia o pérdida de peso.
- Aumento del colesterol.

Poco Frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas)

- Hiperactividad, pensamientos acelerados y disminución de la necesidad de dormir (manía).
- Alucinaciones, sentirse separado de la realidad, orgasmo anómalo, falta de sentimientos o emociones, sentirse sobreexcitado, rechinar de los dientes.
- Desmayo, movimientos involuntarios de los músculos, alteración de la coordinación y el equilibrio.
- Sentirse mareado (sobre todo al levantarse demasiado deprisa), disminución de la presión arterial.
- Vómito de sangre, heces alquitranosas (deposiciones) o sangre en las heces, que puede ser un signo de hemorragia interna.
- Sensibilidad a la luz del sol, cardenales, caída del cabello anómala.
- Incapacidad para controlar la orina.
- Rigidez, espasmos y movimientos involuntarios de los músculos.
- Cambios ligeros en los niveles sanguíneos de enzimas del hígado.

Raras (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas)

- Convulsiones o ataques.
- Tos, ruido al respirar y falta de aliento que pueden estar acompañados de una temperatura alta.
- Desorientación y confusión a menudo acompañada de alucinaciones (delirium).
- Exceso de ingesta de agua (conocido como SIADH).
- Disminución de los niveles de sodio en sangre.
- Dolor intenso en el ojo y visión reducida o borrosa.
- Latido del corazón anómalo, rápido o irregular, que puede conducir a desmayos.
- Dolor grave de abdomen o de espalda (que puede indicar un problema grave en el intestino, hígado o páncreas).

- Picor, ojos o piel amarillentos, orina oscura, síntomas similares a la gripe, que son síntomas de inflamación del hígado (hepatitis).

Muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Sangrado prolongado, que puede deberse a un número reducido de plaquetas en la sangre que conduce a un aumento del riesgo de cardenales o hemorragias.
- Producción anómala de leche materna.
- Sangrado inesperado, por ejemplo, sangrado de las encías, sangre en orina o en el vómito, o la aparición de cardenales inesperados o rotura de vasos sanguíneos (venas rotas).

Frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

- Ideación suicida y comportamiento suicida, se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con venlafaxina o poco después de la interrupción del tratamiento.
 - Agresión.
 - Vértigo.
 - Sangrado vaginal abundante poco después del parto (hemorragia posparto).
- SUNVEX LP produce algunas veces efectos no deseados de los que puede que no sea consciente, tales como aumentos de la tensión arterial o un latido cardiaco anómalo; cambios ligeros en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas, sodio o colesterol. Con menos frecuencia, SUNVEX LP puede reducir la función de las plaquetas de la sangre, lo que conduce a un aumento del riesgo de aparición de cardenales o hemorragia. Por tanto, su médico puede desear realizar análisis de sangre ocasionalmente, en particular si ha estado tomando SUNVEX LP durante mucho tiempo.

¿Cómo conservar SUNVEX LP?

- Temperatura ambiente, desde 15 hasta 30 °C, proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Presentación

Envases con 7,10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas con microgránulos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso hospitalario exclusivo.

Si Ud. toma dosis mayores de SUNVEX LP de las que debiera

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente si toma más cantidad de medicamento de la prescrita por su médico. La sobredosis puede poner en peligro su vida, especialmente con la toma simultánea de ciertos medicamentos y/o de alcohol (consulte “Toma de SUNVEX LP con otros medicamentos”). Los síntomas de una posible sobredosis pueden incluir palpitaciones, cambios en el nivel de vigilancia (que va desde somnolencia a coma), visión borrosa, convulsiones o ataques y vómitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION.

Certificado N° 54.387

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151840619- CASASCO - inf pacientes - Certificado N54.387.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 08:12:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.17 08:12:45 -03:00